

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ ВОЕННО-МОРСКОГО ФЛОТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 (*MMP-1*) И ГЕНА КОЛЛАГЕНА 1 ТИПА (*COL1A1*)

Никашин А. Н., Черкашин Д. В., Андрианов В. П., Фисун А. Я.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никашин Алексей Николаевич,
Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: a_nikashin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2020
и принята к печати 23.07.2020.

Резюме

Актуальность. Водолазный стаж и влияние факторов профессиональной деятельности приводят к развитию кардиоваскулярной патологии, и изучение состояния сердечно-сосудистой системы водолазов является одной из актуальных проблем современной медицины. **Цель исследования** — определить наследственно обусловленные структурные и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у представителей экстремальных специальностей военно-морского флота и дифференцировать их от влияния некоторых профессиональных факторов. **Материалы и методы.** Обследован 81 военнослужащий в возрасте 21–44 лет. Обследованные были представлены тремя группами: водолазы-глубоководники ($n = 31$), операторы технических глубоководных средств ($n = 28$) и контрольная группа, которая не подвергалась факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств ($n = 22$). Использовались регламентированные и специальные методы исследования сердечно-сосудистой системы, которые оценивались в зависимости от полиморфных вариантов генов матриксной металлопротеиназы 1 (*MMP-1*) и гена коллагена 1 типа альфа 1 (*COL1A1*). **Результаты.** Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* у специалистов ВМФ обследованных групп не выявлено, анализ распределения генотипов в дальнейшем проводился по объединенной группе. Определено 15 групп показателей, которые однонаправленно изменяются в зависимости от полиморфных вариантов гена *MMP-1* и гена *COL1A1*. Выявлены благоприятные и неблагоприятные комбинации генотипов *MMP-1* и *COL1A1*. **Заключение.** Резистивные характеристики сердечно-сосудистой системы реагируют на условия профессиональной деятельности, в том числе у специалистов экстремальных специальностей ВМФ. Основные упруго-эластические свойства сердечно-сосудистой системы имеют ассоциации с полиморфными вариантами генов *MMP-1* и *COL1A1*, участвующих в синтезе и деградации коллагена, однако для определения конкретной роли каждого при воздействии экстремальных профессиональных факторов требуется проведение более масштабных исследований.

Ключевые слова: коллаген, микроциркуляция, полиморфизм генов, сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: Никашин А.Н., Черкашин Д.В., Андрианов В.П. и др. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у специалистов экстремальных специальностей военно-морского флота в зависимости от полиморфизма генов матричной металлопротеиназы 1 (MMP-1) и гена коллагена 1 типа (COL1A1). Трансляционная медицина. 2020; 7(4):32-43. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-32-43

////////////////////////////////////

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN EXTREME SPECIALISTS OF THE NAVY (DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE 1 (MMP-1) AND COLLAGEN 1 (COL1A1))

Nikashin A. N., Cherkashin D. V., Andrianov V. P., Fisun A. Ja.

Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikashin Aleksey A.,
Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: a_nikashin@mail.ru

Received 01 June 2020; accepted 23 July 2020.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. Diving experience and the influence of factors of professional activity lead to the development of cardiovascular pathology and the study of the state of the cardiovascular system of divers is one of the urgent problems of modern medicine. **Objective.** The aim of the study was to determine hereditarily structural and functional features of the cardiovascular system representatives of extreme professions of the Navy and differentiate them from the influence of some factors. **Design and methods.** Surveyed 81 military personnel at the age of 21–44 years. The surveyed were represented by three groups, which did not differ significantly in age. In the first group (n = 31) included the deep-sea divers, the second group (n = 28) was introduced by the technical operators of deep-sea vehicles and third (n = 22) group consisted of officers of the Navy, which were not factors of diving work and the specific factors of deep-sea resources. Used regulated and special methods for the study of the cardiovascular system, which was estimated depending on the polymorphic gene variants of matrix metalloproteinase 1 (MMP-1) gene and collagen type 1 (COL1A1) gene. **Results.** Statistically significant differences in the distribution of polymorphic variants of the MMP-1 and COL1A1 genes from the specialists of the Navy of the surveyed groups, the distribution of genotypes and analysis in the future was conducted on the combined group. Fifteen groups of indicators (clusters) were identified that change unidirectionally depending on the polymorphic variants of the MMP-1 gene and the COL1A1 gene. Identified favorable and unfavorable combination of polymorphic gene variants of the gene MMP-1 and the gene COL1A1. **Conclusion.** The resistive characteristics of the cardiovascular system respond to the conditions of professional activity, including those of specialists in extreme specialties of the Navy. Basic resiliently-elastic properties of the cardiovascular system are associated with polymorphic variants of the MMP-1 and COL1A1 genes involved in the synthesis and degradation of collagen; however, to determine the specific role of each under the influence of extreme occupational factors, larger studies are required.

Key words: cardiovascular system, collagen, gene polymorphism, microcirculation.

For citation: Nikashin AN, Cherkashin DV, Andrianov VP, et al. Morphofunctional features of the cardiovascular system in extreme specialists of the navy (depending on the polymorphism of the genes of the matrix metalloprotheinase 1 (MMP-1) and collagen 1 (COL1A1)). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4):32-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-32-43

Список сокращений:

ВМФ — военно-морской флот, ВЭМ — велоэргометрия, ГТС — глубоководных технических средств, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ОС — объемная сфигмография, ОТГС — операторы технических глубоководных средств, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, УЗДГ — ультразвуковое исследование сосудов шеи, УЗФ — ультразвуковая доплеровская флоуметрия, ЭхоКГ — эхокардиография, COL1A1 — ген коллагена I типа альфа 1, MMP-1 — матриксная металлопротеиназа 1.

Введение

Профессиональная деятельность ряда специальностей военно-медицинского флота (ВМФ) относится к числу экстремальных, представителями таких профессий являются водолазы-глубоководники и операторы технических глубоководных средств (ОТГС). Анализ данных заболеваний специалистов ВМФ показывает, что только 11,1 % водолазов работают по специальности до пенсионного возраста (50 лет). Одной из ведущих причин смертности у представителей экстремальных специальностей являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

В большинстве случаев ранние кардиогемодинамические отклонения, развивающиеся у водолазов, не препятствуют выполнению спусков. Однако увеличение водолазного стажа и влияние факторов профессиональной деятельности неуклонно приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, изучение состояния ССС водолазов является одной из актуальных проблем современной медицины [2].

В последнее время все больше внимания уделяется изменению жесткости сосудистой стенки, которая рассматривается как один из важнейших механизмов развития сердечно-сосудистой патологии. Субстратной основой субклинических изменений в этих случаях являются врожденные или приобретенные изменения различных структур соединительной ткани: волокон, межклеточного вещества, эндотелия, микроциркуляторного русла и, прежде всего, капилляров, что очень часто встречается при наличии дисплазии соединительной ткани [3].

Изучение генетической особенности соединительной ткани дает возможность получить наиболее полный объем информации, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменений соединительнотканного матрикса, от которого, собственно, и зависит жесткость сосудистой стенки.

Основным компонентом соединительнотканного матрикса является коллаген, который составляет ~6 % массы тела. Известно 28 типов коллагена, которые отличаются друг от друга первичной структурой пептидных цепей, функциями и локализацией в организме [4].

Наиболее распространенными типами, обеспечивающими жесткость и эластичность ткани при постоянной механической нагрузке, являются коллаген I и III типа, содержание которых в матриксе ССС находится в пределах 85 и 11 % соответственно [5]. В норме подтипы коллагена в сердце распределяются следующим образом: коллаген I типа — более 50 %, коллаген III типа — 10–45 %, коллаген V типа — менее 5 %. Распределение подтипов коллагена в артериальной стенке: I тип — 70–75 %, III тип — 20–25 %, V тип — 1–2 %. Коллаген I типа определяет жесткость ткани, т. к. имеет больший диаметр волокна, в сравнении с коллагеном III типа и, по существу, является «несшитым» коллагеном [6].

Дегградация коллагеновых волокон в норме проходит под воздействием неспецифических и специфических протеиназ, а также с участием матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — MMPs). Трехцепочечные фрагменты денатурированного коллагена подвергаются протеолиту лизосомальными протеазами до олигопептидов [7]. К наиболее изученному классу MMPs относятся коллагеназы. Свое название коллагеназы получили за способность гидролизовать нативный коллаген в спиральной области. В настоящее время известны четыре представителя этого семейства: интерстициальная коллагеназа или коллагеназа I типа (MMP-1), коллагеназа нейтрофилов (MMP-8), коллагеназа 3 (MMP-13), коллагеназа 4 (MMP-18) [8].

Все больше накапливается данных о полиморфизмах генов матриксных металлопротеиназ (MMPs), способствующих межиндивидуальным различиям восприимчивости и исхода сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Установлена связь полиморфизма MMPs с коронарным стенозом и развитием ишемической болезни сердца, инфарктом миокарда, кальцификацией коронарных артерий, постангиопластическим коронарным рестенозом, атеросклерозом сонных артерий, инсультом, артериальной жесткостью и артериальной гипертензией [9].

Таким образом, изучение молекулярно-генетических особенностей синтеза и дегградации коллагена может способствовать пониманию развития сердечно-сосудистой патологии у лиц с низким ССР и проведению своевременных ранних профилактических мероприятий, а также совершенствованию отбора специалистов экстремальных специальностей.

Материалы и методы

Работа выполнена на клинической базе кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе медицинского центра «МедЛаб».

Обследован 81 военнослужащий по контракту в возрасте 21–44 лет. Обследованные были представлены тремя группами, которые значимо не различались по возрасту. В состав первой группы ($n = 31$) вошли водолазы-глубоководники в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст — 32,2 года), вторая группа ($n = 28$) была представлена операторами ОТГС в возрасте от 33 до 41 года (средний возраст — 36,8 лет) и третья контрольная ($n = 22$) группа состояла из офицеров ВМФ, проходящих службу по контракту, которые не подвергались факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств (ГТС), в возрасте от 21 до 39 лет (средний возраст — 31,3 года).

На первом этапе исследования дополнительно к регламентированным методам обследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ) проведено комплексное лабораторно-инструментальное исследование ССС, включающее: эхокардиографию (ЭхоКГ), велоэргометрию (ВЭМ), ультразвуковое исследование сосудов шеи (УЗДГ), объемную сфигмографию (ОС), ультразвуковую доплеровскую флуометрию (УЗФ) и лазерную доплеровскую флуометрию (ЛДФ). Оценка упруго-эластических свойств проводилась при помощи автоматизированной методики — объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Для оценки микроциркуляторного русла применялось УЗФ-исследование с использованием аппарата Минимакс-Допплер-К (Россия) и ЛДФ с использованием аппарата ЛАКК-1 (ЛАЗМА, Россия).

На втором этапе исследования проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A* в периферической крови методом полимеразной цепной реакции в лаборатории «МедЛаб» (г. Санкт-Петербург). В представленной работе исследовался полиморфизм G2046T коллагена 1 типа (международный код полиморфизма — rs1800012), точечная замена нуклеотида гуанина на тимин в некодирующей области гена для фактора транскрипции Sp1 гена *COL1A1* в области первого интрона и полиморфизм 1607insG матричной металлопротеиназы 1 (международный код полиморфизма — rs1799750), аллели 1G/2G, G-1607GG (инсерция нуклеотида гуанина в регуляторной области гена *MMP-1*).

Для полной картины ассоциации комбинаций генотипов *MMP-1* и *COL1A* с показателями функ-

ционирования систем, исследуемых в этой работе, была предпринята попытка определить характер связи комбинаций полиморфных вариантов обоих генов с показателями, полученными при исследовании сердечно-сосудистой системы.

Суммарно оценивалось состояние здоровья специалистов ВМФ по 147 количественным показателям. Средние значения показателей не выходили за границы нормы.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Для анализа однородности групп и вида распределения показателей использовались первичный и разведочный анализы и методы многомерной статистики: кластерный и факторный анализ. При сравнении групп по отдельным показателям использовались однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и непараметрические критерии. Значение $p = 0,03$ выбрано в качестве порогового в соответствии с принципом Бонферрони, поскольку проводилось много параллельных сравнений. Для подтверждения различий между генотипами в отдельных группах показателей был использован вариант дисперсионного анализа [10].

Результаты и обсуждение

При сравнении первой группы (водолазы), второй группы (ОТГС) и третьей группы (специалисты ВМФ, которые не подвергались факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств), по результатам регламентированных методов обследования, значимых различий в общеклиническом и биохимическом анализах крови, различий в показателях ЭКГ, не выявлено.

Математическая обработка 138 показателей состояния здоровья специалистов ВМФ позволила получить значительное количество показателей, характеризующих различные стороны морфофункциональных особенностей исследуемых групп. С помощью однофакторного и дискриминантного анализа была осуществлена попытка выделить комплекс наиболее информативных показателей, позволяющих разделить исследуемые группы. Данные дискриминантного анализа и их p -значения представлены в таблице 1.

Комплекс методов исследования сердечно-сосудистой системы, включающий в себя: ЭхоКГ, ВЭМ, УЗДГ, ОС, ЛДФ, УЗФ, — позволил определить особенности центральной и периферической циркуляции, значимо отличающие водолазов от других специалистов ВМФ.

С помощью пошагового однофакторного дискриминантного анализа на основании восьми ша-

Таблица 1. Результаты дискриминантного анализа по всем информативным показателям

№ п/п	Показатель	p-level
1	Гематокрит, %	0,0003
2	Холестерин, ммоль/л	0,0001
3	ЛПНП, ммоль/л	0,0001
4	Глюкоза, ммоль/л	0,0009
5	Калий, ммоль/л	0,0001
6	Протромбиновый индекс, %	0,0001
7	Мощность, Вт	0,0008
8	Метаболические единицы, МЕТ	0,0001
9	Диаметр корня аорты, см	0,0004
10	Медиально-латеральный размер ПП	0,04
11	КДР ЛЖ	0,01
12	Скорость аортального потока	0,04
13	Е/А, м/с	0,05
14	АТ/ЕТ, м/с	0,0001
15	Линейная систолическая скорость показателей кровотока, перф. ед	0,0001
16	Диастолическая скорость кровотока, перф. ед.	0,0003
17	Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, перф. ед (после пробы с реактивной гиперемией)	0,005
18	Коэффициент вариации, перф. ед	0,002
19	Максимальное снижение кровотока во время окклюзии, перф. ед	0,001
20	Скорость наступления реактивной (вазомоторной) гиперемии по времени достижения пика реакции, перф. Ед	0,0001
21	СЛСИ, справа, м/с	0,0008
22	СЛСИ, слева, м/с	0,0001
23	СРПВ, м/с	0,0001

гов (табл. 2) получено решающее правило, которое дифференцирует группы с точностью 90,1 %, водолазы распознаются на 100 % (табл. 3).

На рисунке 1 представлена диаграмма рассеяния обследуемых групп по наиболее значимым показателям, характеризующим ССС специалистов ВМФ.

Представляет интерес оценка возможной роли генетического фактора в изменениях ССС у специалистов ВМФ. Распределение генотипов по полиморфизмам гена *COL1A1* и гена *MMP-1* в первой группе (водолазы), второй группе (ОТГС) и третьей (контрольной) группе (специалисты ВМФ, не подвергавшиеся факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств), соответствовало равновесию Хар-

ди-Вайнберга. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизмам генов *COL1A1* и *MMP-1* в обследованных группах не получено, в связи с этим в дальнейшем анализ проводился по объединенной группе.

Для выявления возможного влияния некоторых генетических факторов на особенности ССС между группами обследуемых с различным генотипом был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров с помощью метода ANOVA и непараметрических критериев. Было выявлено, что показатели, характеризующие антропометрические данные, возрастные особенности, центральную и периферическую гемодинамику значимо не различались у носителей различных

Таблица 2. Результаты дискриминантного анализа по наиболее информативным показателям

Показатель	p-level
Коэффициент вариации, перф. ед	0,009
Диастолическая скорость кровотока, перф. ед.	0,02
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, м/с	0,0004
Скорость распространения пульсовой волны, м/с	0,0001
Метаболические единицы	0,0001
Диаметр восходящего отдела аорты, см	0,0004
Конечный диастолический размер ПЖ, мм	0,01
Е/А, м/с	0,001

Таблица 3. Классификационная матрица анализа комплекса показателей

Группы	I	II	III
I	31	0	0
II	0	26	2
III	0	6	16

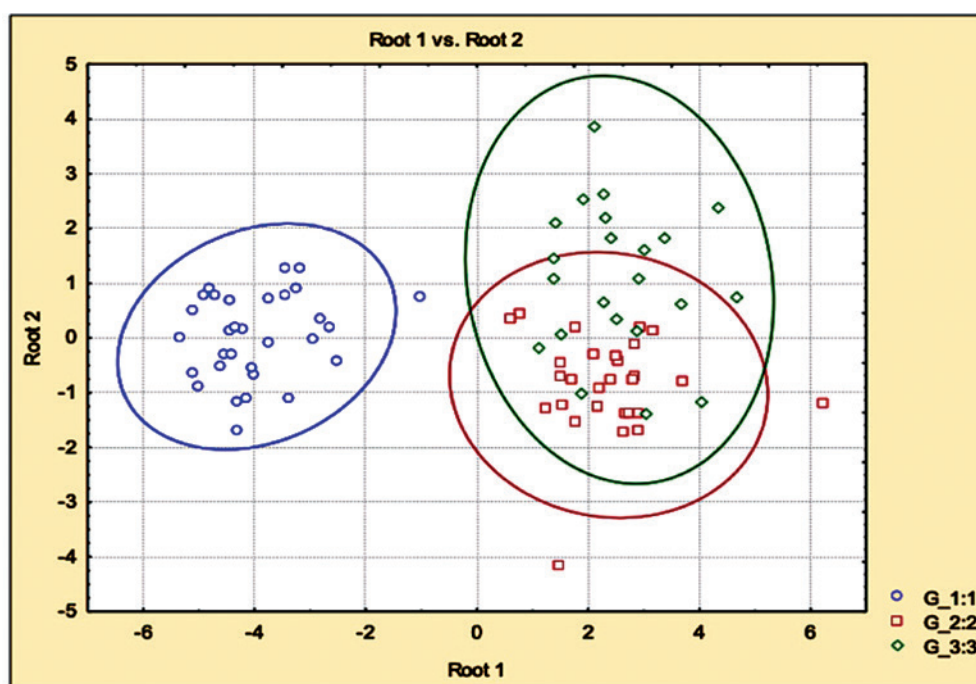
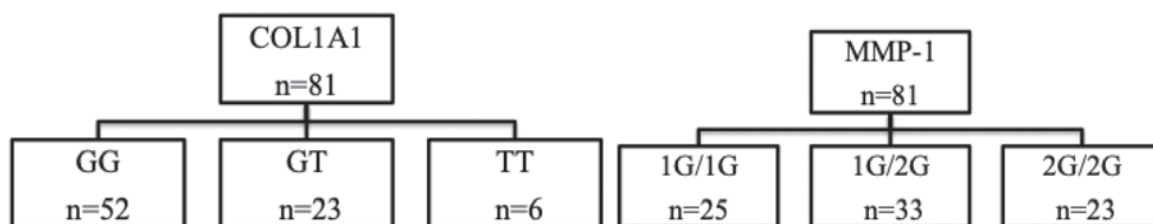
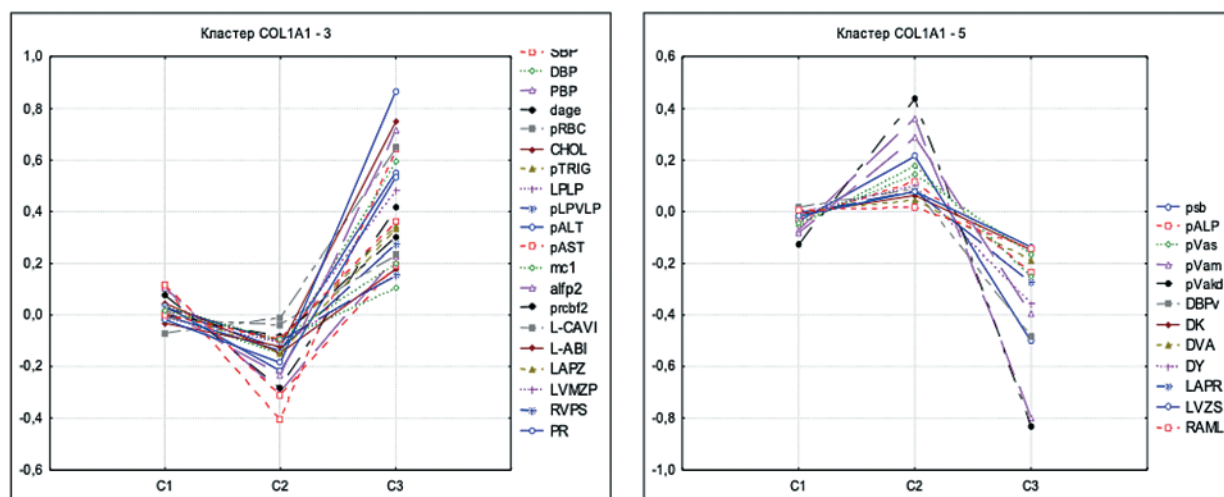


Рис. 1. Диаграмма рассеяния обследуемых по комплексу полученных данных:
 G_1:1 — I группа (n = 31); G_2:2 — II группа (n = 28); G_3:3 — III группа (n = 22)

полиморфных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-1*. Так как эффекты отдельных полиморфизмов не выявили значимых различий в показателях, характеризующих ССС, был предпринят анализ ассоциаций на уровне комбинаций генотипов *COL1A1* и *MMP-1*.

Результаты анализа частоты комбинаций полиморфных вариантов в объединенной группе гена *COL1A1* и гена *MMP-1* представлены на рис. 2. Распределение полиморфных вариантов гена *COL1A1* в группах, свидетельствует о преимуще-

Рис. 2. Частота различных полиморфных вариантов гена *COL1A1* и гена *MMP-1*Рис. 3. Графическое изображение ассоциаций полиморфных вариантов гена *COL1A1* с рядом показателей сердечно-сосудистой системы по результатам кластерного анализа:

C1 — генотип GG; C2 — генотип GT; C3 — генотип TT; SBPd — максимальное САД при ВЭМ; DBP — ДАД при ВЭМ; PBP — ЧСС; dage — коэффициент скорости старения; pRBC — эритроциты; CHOL — холестерин; pTRIG — триглицериды; LPLP — ЛПНП; LPVLP — ЛПОНП; pALT — АЛТ; pAST — АСТ; mc1 — исхПМ до пробы РГ; alfp2 — РКК после пробы РГ; prcbf2 — РКК после РГ; L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, слева; L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления, слева; LAPZ — передне-задний размер ЛП; LVMZP — межжелудочковая перегородка; SBP — максимальное САД при ВЭМ. pALP — щелочная фосфатаза; pVas — максимальная систолическая скорость; pVam — максимальная систолическая скорость кровотока; pVakd — конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости; DBPv — максимальное ДАД при ВЭМ; DK — диаметр корня аорты; DVA — диаметр восходящей аорты; DY — дуга аорты; LAPR — продольный размер ЛП; LVZS — задняя стенка ЛЖ; RAML — медиально-латеральный размер ПП

ственном преобладании гомозиготной аллели GG ($n = 52$). Наиболее редко встречающимся полиморфным вариантом гена *COL1A1* в объединенной группе оказался гомозиготный генотип TT ($n = 6$). Полиморфные варианты гена *MMP-1* равномерно распределены гомозиготными и гетерозиготными генотипами.

Для каждого гена было проанализировано 147 количественных показателей, характеризующих функцию ССС. Для каждого показателя были вычислены средние арифметические значения в каждой из комбинаций генотипов. После этого был

проведен кластерный анализ в наборах стандартизованных показателей каждого гена. Таким образом, появилась возможность оценки ассоциации комбинации полиморфных вариантов генов с направленностью изменений показателей. Каждый кластер был проанализирован с точки зрения геометрической однородности, а также содержательной интерпретируемости.

Для полиморфного варианта гена *COL1A1* образовано 7 кластеров. На рисунке 3 представлены наиболее информативные кластеры, в которые вошли показатели, характеризующие ответную реак-

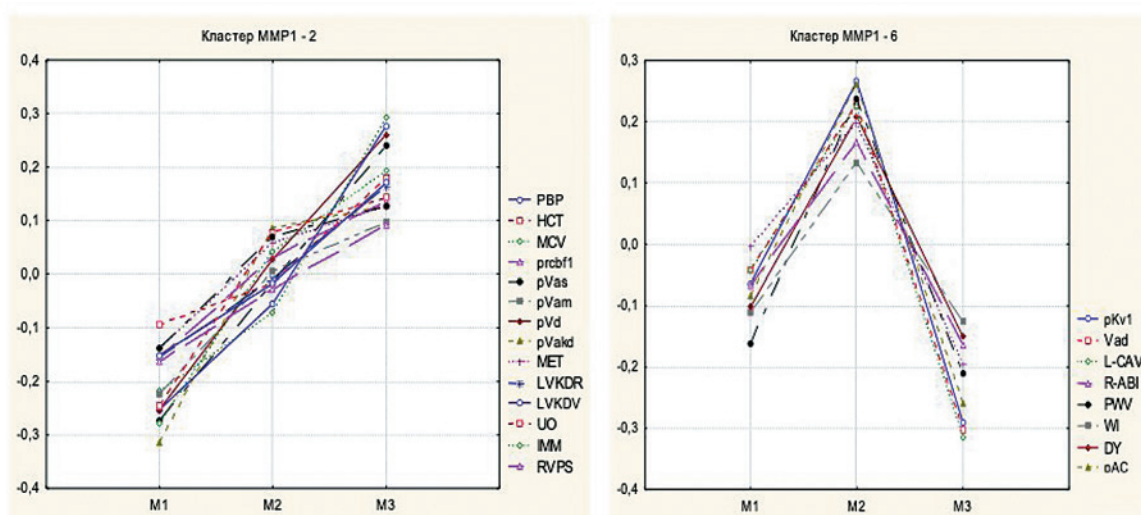


Рис. 4. Графическое изображение ассоциаций полиморфных вариантов гена *MMP-1* с рядом показателей сердечно-сосудистой системы по результатам кластерного анализа:

M1 — генотип 1G1G; M2 — генотип 1G2G; M3 — генотип 2G2G; PBP — ЧСС (ВЭМ); HCT — гематокрит; MCV — средний объем эритроцита; pVas — максимальная систолическая скорость; pVam — максимальная систолическая скорость кровотока; Vd — диастолическая скорость кровотока; V_{akd} — конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости кровотока; MET — метаболические единицы (ВЭМ); LVKDR — конечный диастолический размер ПЖ; LVKDV — конечный диастолический размер ЛЖ; UO — ударный объем; IMM — индекс массы миокарда; RVPS — передняя стенка ПЖ; pKv — коэффициент вариации кровотока; V_{ad} — максимальная диастолическая скорость по кривой средней скорости кровотока; L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева; R-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления, справа; PWV — СРПВ; WI — нагрузка при ВЭМ; DY — дуга аорты; pAC — время раскрытия аортального клапана

цию ССС на физическую нагрузку, биохимические показатели крови, липидного обмена, показатели упруго-эластических свойств артериальной стенки, эхокардиографические показатели и характеристики микроциркуляторного русла. Результаты кластерного анализа свидетельствуют о том, что гомозиготный вариант по аллели Т (ТТ) связан с таким показателем, как уменьшение диаметра аорты, и ассоциирован с увеличением сосудистой жесткости, что может рассматриваться в качестве неблагоприятного полиморфного варианта гена *COL1A1*. Наиболее благоприятным для данного генотипа является гомозиготный полиморфный вариант GG, который ассоциирован с нейтральным значением показателей, характеризующих ССС.

Полиморфизм гена *MMP-1* образует 8 кластеров. Представлены наиболее информативные кластеры. Анализ кластеров свидетельствует о том, что гомозиготный полиморфный вариант 2G2G ассоциирован с увеличением показателей микроциркуляторного русла (рис. 4). Гетерозиготный полиморфный вариант 1G2G связан с увеличением показателей сосудистой жесткости (рис. 4). Наиболее благоприятным полиморфным вариантом гена

MMP-1 является гомозиготный вариант 1G1G, который ассоциирован с нейтральными показателями ССС.

Проведено определение минимальных и максимальных значений показателей морфофункционального состояния ССС, исследуемых в зависимости от комбинации полиморфных вариантов гена *MMP-1* и гена *COL1A1*. Анализировались не абсолютные значения показателей, а плотность их распределения в зависимости от комбинации полиморфных вариантов генов у обследуемых. Определялось среднее значение показателя. Значимых различий в распределении полиморфных вариантов гена *COL1A1* и гена *MMP-1* в группе водолазов (I группе) и в контрольной группе (III группе) не выявлено. Определено 15 групп показателей (кластеров), которые однонаправленно изменяются под влиянием различных полиморфных вариантов. Наиболее благоприятным полиморфным вариантом для гена *COL1A1* является гомозиготный полиморфный вариант по аллели G (GG), а для гена *MMP-1* — гомозиготный вариант 1G1G.

В соответствии с законами комбинаторики, теоретически возможно 9 комбинаций полиморфных

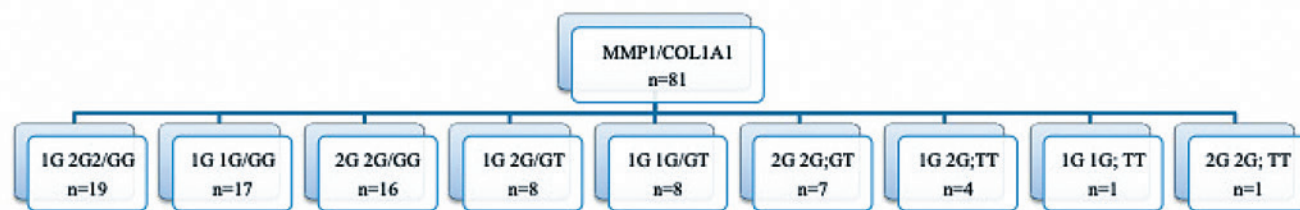


Рис. 5. Комбинации полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1*

вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1*: 1G2G/GT ($n = 8$); 1G2G/GG ($n = 19$); 2G2G/GG ($n = 14$); 1G1G/GG ($n = 17$); 1G1G/GT ($n = 8$); 1G2G/TT ($n = 4$); 2G2G/GT ($n = 9$); 1G1G/TT ($n = 1$); 2G2G/TT ($n = 1$) (рис. 5).

Проанализировано 7 наиболее часто встречающихся комбинаций. Комбинации 1G1G/TT, 2G2G/TT полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* представлены двумя исследуемыми из третьей группы. Эти сочетания характеризовались наличием недифференцированной дисплазии CCC. Например, у носителей генотипов 1G2G/TT, 1G1G/TT были выявлены дополнительные хорды левого желудочка, а у носителя комбинации 2G2G/TT выявлена дэкстрокардия и при дальнейшем обследовании диагностирована эпилептиформная активность головного мозга.

Разделение показателей в зависимости от сочетания генотипов (1G2G/GT; 1G2G/GG; 2G2G/GG; 1G1G/GG; 1G1G/GT; 1G2G/TT; 2G2G/GT; 1G1G/TT; 2G2G/TT) позволило выявить редко встречающиеся комбинации (1G1G/TT; 2G2G/TT — по 1 человеку), которые могли быть связаны с тщательностью предварительного обследования на этапах профессионального отбора. Диаметр восходящего отдела аорты ассоциирован с комбинацией 2G2G/GT у всех 9 представителей данного полиморфного варианта. Прогнозировать абсолютную связь ремоделирования аорты с данной комбинацией генотипов из-за малого количества исследований невозможно, однако наличие данной комбинации генотипов требует повышенного внимания и целенаправленной дифференциальной диагностики поражений сосудистой стенки наследственного характера. Комбинация генотипов 1G1G/GG образует кластер, ассоциированный с повышенным содержанием ЛПВП и способностью препятствовать развитию атеросклеротического процесса в сосудах артериального русла. Комбинация генотипов 1G2G/GG ассоциирована с интегральной характеристикой средней скорости кровотока по местному микроциркуляторному руслу и связана с интегральной величиной просвета периферического сосудистого русла.

Остальные комбинации полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* образуют четыре кластера, которые могут быть подвергнуты логической содержательной оценке входящих в них показателей, соответствующих состоянию различных характеристик CCC, их энергетическую поддержку и реактивность. Комбинация генотипов 1G2G/GT образует кластер, ассоциированный с показателями реактивности микроциркуляторного русла. В состав кластера, который образует комбинация генотипов 2G2G/GG, также вошли показатели, характеризующие углеводный, липидный обмен, упруго-эластические характеристики артериального русла и показатели коагуляции. Комбинация генотипов 1G1G/GT образует кластер, ассоциированный с резервными возможностями периферического артериального кровотока.

Исходя из этого можно сделать следующие выводы:

1. Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-1* в обследованных группах специалистов ВМФ не выявлено.

2. Анализ комбинации полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1*, при которых встречаются максимальные и минимальные значения плотности распределения показателей, полученных при клиническом и лабораторно-инструментальном исследованиях, позволяет глубже понять направленность морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой системе при включении компенсаторных механизмов функциональных систем защиты и адаптации у специалистов военно-морского флота, подвергающихся и не подвергающихся воздействию гипербарии и специфических факторов глубоководных технических средств.

3. Проведенное исследование указывает на перспективность анализа полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* для персонификации диагностики врожденных особенностей развития сердечно-сосудистой системы при отборе лиц для экстремальных специальностей на ВМФ, что позволило бы повысить степень достоверности

прогностических моделей оценки воздействия профессиональных факторов, однако необходимы более масштабные исследования и анализ экономической эффективности при внедрении молекулярно-генетических методов.

Заключение

Расшифровка генетической информации и окончание в 2003 году глобальной программы «Геном человека» позволило медицине расширить представления о значимости генетического фактора для физиологической нормы и патологии человека. Установлено, что геномы всех людей идентичны на 99,9 %, и лишь 0,1 % нуклеотидного состава определяет индивидуальность человека. Основу индивидуальной изменчивости, главным образом, составляют единичные однонуклеотидные замены в последовательности ДНК, которые являются частой причиной различий в структуре генов (так называемый SNP — single-nucleotide polymorphism — полиморфизм единичных нуклеотидов) [11, 12]. Именно SNP вносят важный вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе в персональные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к целому ряду заболеваний и особенности их течения [1, 13].

Абсолютное большинство всех заболеваний человека относят в настоящее время к комплексным (или многофакторным, или мультифакториальным) заболеваниям, понимая под этим, что причин их возникновения несколько, и они не до конца поняты [14, 15].

Развитие сердечно-сосудистой патологии происходит на основе интегральных взаимодействий генетических особенностей организма и факторов внешней среды. Однонуклеотидные полиморфизмы в промоторных регионах генов могут значимо влиять на уровень экспрессии, тем самым формируя наличие предрасположенности к тому или иному ответу на воздействие. В связи с этим поиск константных генетических маркеров остается актуальной задачей превентивной и персонализированной медицины. В последние годы наиболее распространенным методом поиска новых генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к полигенным заболеваниям, в том числе и к ССЗ, стал полногеномный поиск ассоциаций (genome wide association study, или GWAS), который является мощным инструментом исследования генетической архитектуры и применяется для выявления генетических факторов, связанных с риском развития, клиническими фенотипами и эффективностью лечения полигенных заболеваний человека. Этот метод основан на опре-

делении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP), распределенных по всему геному, с использованием современных технологий, которые позволяют одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения SNP с высоко значимыми различиями в частотах между сравниваемыми группами здоровых обследуемых, больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, формирующимся на полигенной основе [16]. Каждое из ССЗ может служить прототипом всех комплексных заболеваний, а применение GWAS для выявления генов, вовлеченных в развитие ССЗ, способно расширить представления о молекулярных механизмах, участвующих в патогенезе и идентификации генетических факторов риска поражения системы кровообращения, в том числе у специалистов ВМФ при воздействии профессиональных факторов. В связи с этим дальнейшие исследования в этом направлении целесообразно планировать с использованием GWAS.

К настоящему времени открыта целая группа генов, участвующих в формировании патологии сердечно-сосудистой системы. К ним относятся в том числе и гены, участвующие в синтезе и деградации коллагена. Изучение распространенности полиморфизма этих генов системы актуально, поскольку коллаген является основным фибриллярным белком межклеточного матрикса и рассматривается в качестве важного компонента, влияющего на морфофункциональное состояние сердца и сосудов. Контроль процесса синтеза и деградации коллагена необходим для многих физиологических процессов: эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, адгезии и др. Нарушение контроля этих процессов в организме человека может приводить к развитию многих патологических состояний [17].

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе патологического процесса в стенке сосуда, может быть нарушение ремоделирования соединительной ткани, в регуляции которого немаловажную роль играют матриксные металлопротеиназы (MMPs) — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, ответственных за расщепление белков, чаще внеклеточного матрикса [18].

У человека обнаружено 24 гена, кодирующих 23 MMP [19]. В норме их продукция в покое клетками иммунной системы находится на низком уровне.

Функциональные полиморфизмы в генах *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-7*, *MMP-9*, *MMP-12* и *MMP-13* так-

же были связаны с ишемической болезнью сердца, жесткостью артерий и/или аневризмой брюшной аорты. Эти генетические данные подтверждают представление о том, что ММР играют важную роль в патогенезе этих состояний. Существуют также некоторые данные, свидетельствующие о том, что генотипирование ММР может помочь в выявлении пациентов, которые, вероятно, будут иметь неблагоприятный прогноз и/или неблагоприятный ответ на лечение [20–23].

Этот факт может оказаться полезным при отборе специалистов ВМФ экстремальных специальностей, при изучении влияния факторов водолазного труда и специфических факторов глубоководных технических средств.

В настоящее время существует большое количество научных исследований, которые посвящены поиску генетических маркеров ССЗ. Зачастую большинство исследований имеют диаметрально противоположные результаты, что затрудняет формирование общей концепции о роли молекулярно-генетических детерминант в развитии ССЗ. По нашему мнению, это обусловлено гетерогенностью, ассоциативным характером большинства генетических исследований и отсутствием строгой рандомизации групп обследуемых.

Полиморфные варианты генов, влияющие на синтез и деградацию коллагена, участвуют в различии реакций организма на воздействие внешней среды. Преимущественная встречаемость определенных генотипов может приводить к значимым различиям при нормальных значениях показателей. Однако это требует дополнительной доказательной базы.

Работа носит предварительный характер. Судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками при одномоментном исследовании не представляется возможным. Небольшой объем выборки и низкая распространенность отдельных комбинаций генотипов в обследованных группах требуют осторожности при интерпретации данных биоинформационного анализа. Для уточнения значения генетических комбинаций как предикторов морфофункциональных изменений ССС у специалистов ВМФ при воздействии экстремальных профессиональных факторов требуются дополнительные исследования, которые помогут сформировать доказательную базу для получения значимых выводов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zherdev GM, Garibjanov VA, Evstropova GN. Reasons for divers to terminate their professional work. *Voенno-medicinskiy zhurnal*=Military Medical Journal. 1992; 3: 47–48. In Russian [Жердев Г.М., Гарибджанов В.А., Евстропова Г.Н. Причины прекращения водолазами профессиональной трудовой деятельности. *Военно-медицинский журнал*. 1992; 3: 47–48].
2. Wilmshurst P. Cardiovascular problems in diver. *Heart*. 1998; 80 (6): 537–538.
3. Kats YA, Parckhonuk EV, Akimova NS. The stiffness of the vascular wall as the damage of the connective tissue in cardiovascular diseases. *Fundamental'nye issledovaniya*=Basic Research. 2013; 5: 189–195. In Russian [Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5–1: 189–195].
4. Goldberga I, Li R, Duer MJ. Collagen structure–function relationships from solid-state NMR spectroscopy. *Acc Chem Res*. 2018; 51(7): 1621–1629.
5. Kwak H-B. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. *J Exerc Rehabil*. 2013; 9 (3): 338–347.
6. Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, et al. Effect of a COL1A1 Sp1 Binding Site Polymorphism on Arterial Pulse Wave Velocity An Index of Compliance. *Hypertension*. 2001; 38: 444–448.
7. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, et al. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologii*=Bulletin of new medical technologies. 2011; 18(2): 86–89. In Russian [Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(2): 86–89].
8. Klawitter M, Quero L, Bertolo A, et al. Human MMP-28 expression is unresponsive to inflammatory stimuli and does not correlate to the grade of intervertebral disc degeneration. *J Negat. Results Biomed*. 2011; 10: 9.
9. Amalinei C, Caruntu ID, Giusca SE, et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embriol*. 2010; 51(2): 215–228.
10. Solntsev VN, Turdialieva SA, Shatskaya EG, et al. Analysis of genetic risk factors for cardiovascular diseases. *Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*=Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after VA Almazov. 2010; 2: 218–219. In Russian [Солнцев В.Н., Турдалиева С.А., Шацкая Е.Г. и др. Анализ генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2010; 2: 218–219].
11. Wang Z, Moul J. SNPs, protein structure, and disease. *Hum Mutat*. 2001; 17 (4): 263–270.
12. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, et al. Human genome and predisposition genes. Introduction to predictive medicine. SPb.: Intermedika, 2000. p. 263. In Russian [Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. с. 263].
13. Puzyrev VP. Genomic medicine — present and future. In: *Molecular biological technologies in medical practice*. 3rd Issue. Novosibirsk: Alfa Vista, 2003; 3: 3–26.

In Russian [Пузырев В.П. Геномная медицина — настоящее и будущее. В кн: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 3. Новосибирск: Альфа Виста, 2003: 3–26].

14. Marian AJ, Molecular genetic studies of complex phenotypes. *Transl Res.* 2012; 159 (2): 64–79.

15. Kilpinen H, Barrett JC. How next-generation sequencing is transforming complex disease genetics. *Trends Genet.* 2013; 29(1): 23–30.

16. Mailman MD, Feolo M, Jin Y, et al. The NCBI dbGaP database of genotypes and phenotypes. *Nat Genet.* 2007; 39 (10): 1181–1186.

17. Baker AB, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002; 115 (19): 3719–3727.

18. DeCoux A, Lindsey ML, Villarreal F, et al. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 77: 64–72.

19. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (9): 649–665.

20. Newby AC. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 157–166.

21. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv Clin Chem.* 2014; 64: 1–72.

22. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res.* 2006; 69 (3): 636–645.

23. Li J, Schwimmbeck PL, Tschöpe C, et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res.* 2002; 56 (2): 235–247.

Информация об авторах:

Никашин Алексей Николаевич, старший ординатор клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова;

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова;

Андрианов Виктор Павлович, д.м.н., профессор, кафедра военно-морской терапии Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова;

Фисун Александр Яковлевич, чл.-корр. РАН, профессор, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.

Author information:

Nikashin Alexey N., Senior Resident, Military Medical Academy;

Cherkashin Dmitrii V., Dr. Sc., Professor, Military Medical Academy;

Andrianov Viktor P., Dr. Sc., Professor, Military Medical Academy;

Fisun Aleksander Ja., Corresponding Member RAS, Professor, Military Medical Academy.